

# 生理活性インドールアルカロイドの共通全合成法の 開拓と独自のリードの創造研究

著者	染井 正徳, 山田 康司, 山田 文夫
雑誌名	平成16年度科学研究費補助金 基盤研究(C-2) 研究成果報告書
巻	2003-2004
発行年	2005-04-01
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/45201">http://hdl.handle.net/2297/45201</a>

第 3 3 回複素環化学討論会  
講演要旨集

Abstracts  
33rd CONGRESS OF  
HETEROCYCLIC CHEMISTRY  
SAPPORO, JAPAN

2003年10月15日～17日（金）  
札幌コンベンションセンター

October 15-17, 2003

共催 日本化学会  
日本薬学会  
日本農芸化学会  
有機合成化学協会

## 1-ヒドロキシおよび1-メトキシトリプタミン化合物群に特徴的な置換反応研究

(金沢大薬) ○林 俊克、岩木貴子、山田康司、染井正徳

## Substitution Reactions Characteristic to the 1-Hydroxy- and 1-Methoxytryptamine Structures

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University) ○Toshikatsu Hayashi · Takako Iwaki · Koji Yamada · Masanori Somei

Bromination of tryptamines occurred mainly at the 2- and 5-positions, while 1-hydroxy- and 1-methoxytryptamines underwent 7-bromination as a major reaction. Similar trend was found in the cases of melatonin, its 1-hydroxy-, and 1-methoxymelatonins. Plausible working hypothesis for the explanation is proposed. 1-Hydroxy- and 1-methoxytryptamines also exhibited different reactivity from that of tryptamines in the Friedel-Crafts acylation.

我々は、1-hydroxy- および 1-methoxytryptamine 化合物群を初めてこの世に創り出した。<sup>1)</sup> さらに、これら化合物が、「1-Hydroxyindole 仮説」<sup>2)</sup>の予想通り、インドールの化学では未開拓の分野であった、1-hydroxy 基、1-methoxy 基を脱離基とする、求核置換反応を起こすことを実証してきた。興味あることは、これらの化合物群は基質の構造、反応試薬、反応条件等を変えることにより様々な新しい反応への扉が開くことである。<sup>1)</sup>

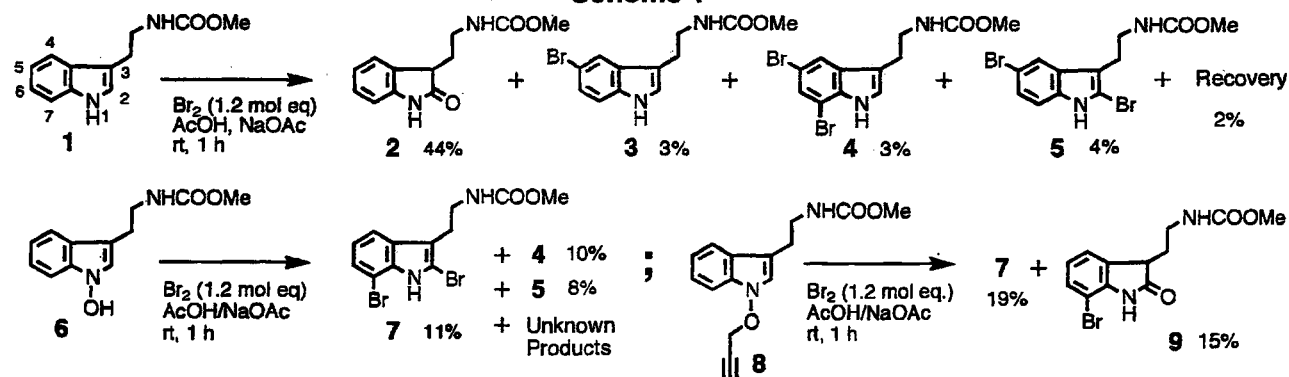
今回は、1-hydroxy- および 1-methoxytryptamine 化合物群に特徴的な反応を見出すべく、求電子置換反応について検討を行った。求電子置換反応として、臭素化( $\text{Br}_2$ , AcOH, NaOAc)およびアシル化( $\text{RCOCl}$ ,  $\text{AlCl}_3$ )を検討した結果、対応する 1 位 NH-tryptamine 体(1)とは、全く異なる興味ある反応性を見出すことができた。

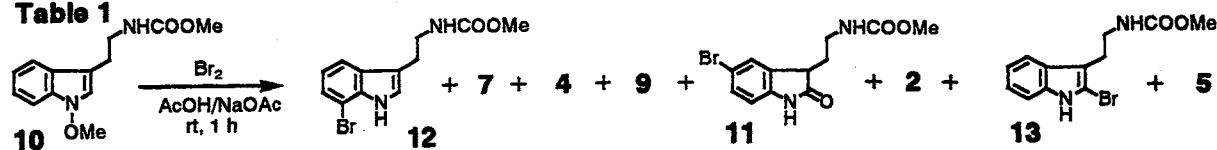
即ち、1 位 NH 体(1)の臭素化では、従来の知見と同じ傾向が見られ、Scheme 1 に示したように、2, 3, 4, 5 を与え、2 位および 5 位での反応が優先した。一方、対応する 1-hydroxy 体(6)との反応では、6 の不安定な性質により全体収率は低い、4, 5 に加えて 7 が生成してきた。さらに基質を、1-propargyloxy 体(8)に変えると、7 および 9 が生成し、7 位での反応が優先して起こる傾向が認められた。さらに、基質を 1-methoxy 体(10)に変えた結果が Table 1 に示してある。使用する臭素の量を等モルより少なくすると、Entry 1 に見られるように、7 位置置換体(12)が主生成物となった。約等モルの場合でも(Entry 2)、11, 13 等の生成量に比べ、7 位置置換体の全収率(7+4+9)が有意に高い数値を示した。3 モルの使用では(Entry 3)、多数の構造未確定物質が生成した。臭素化条件を  $\text{Br}_2/\text{CHCl}_3$  に変えた結果が Table 2 である。反応条件により収率は変動するが、7 位での反応の優先性は明らかであり、Entry 3 の条件下、12 を 32%の収率で得られるようになった。

Benzene 環上に置換基を持つ melatonin (16)の臭素化では、Table 3 に示すように、使用する臭素のモル数に応じて、17, 18, 19, 20, 21 を与え、2 位、4 位および 6 位置置換 bromo 体が生成したが、7 位置置換体は全く生成していない。一方、対応する 1-methoxymelatonin (22)の臭素化では、Table 4 の結果が得られた。少量の 20, 21 の生成も認められたが、methoxy 基からは meta の位置である 7 位置置換の起こった臭素体の全体収率は、有意に高かった。7 位優先性がでる理由は、Figure 1 に示したように、1-hydroxy または 1-methoxy 基の酸素原子が臭素分子に配位して 7 位近傍に近づけ、求電子置換(29)あるいは求核置換遷移状態(30)を経て反応を起こすためと考えられる。いずれの反応機構かは現時点では明らかではないが、別の実験で、臭素化された 1-methoxy 生成物が得られているので、29 経由であると推測している。1-Hydroxymelatonin も同様な傾向を示したが、これらに対応する化合物の Nb 側鎖を pivaloyl 基に変えた場合には、興味あることに、7 位優先性が全く消失することがわかった。Nb 側鎖が反応経路を支配する新たな具体例が見つかった。

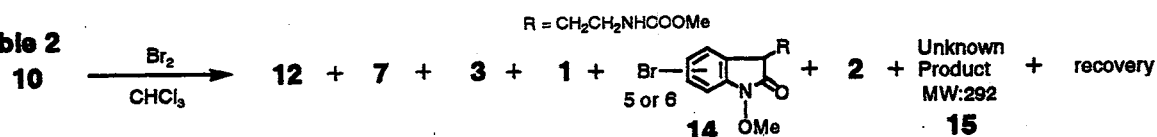
アシル化では、tryptamine 体が 2 位および 5 位アシル置換 tryptamine 体を与えるのに反し、1-methoxy 体では 2 位アシル置換体を全く生成しなかった。さらに chloroacetyl chloride との反応では、pyrrolo[2,3-b]indole 体(31, 32, Scheme 2)の生成が主となるという興味ある結果も得られた。その詳細について、上述の臭素化生成物の置換位置の厳密な決定法も含めて発表する。

Scheme 1

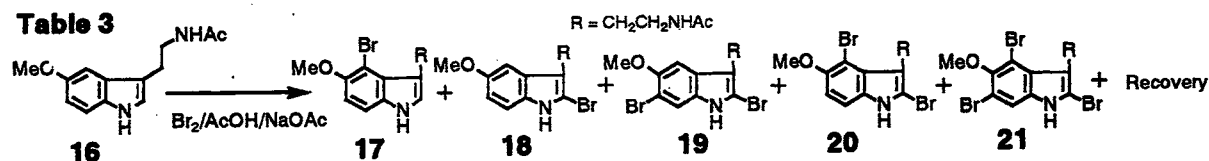


**Table 1**

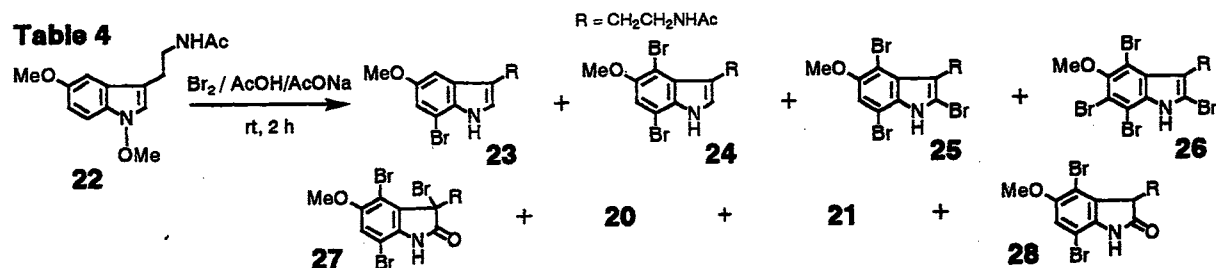
Entry	Bromine (mol eq)	12	7	4	9	11	2	13	5
1	0.7	23	9	0	1	0	9	8	7
2	1.2	0	22	12	3	5	5	0	10
3	3.0	0	0	0	0	7	0	0	0 many spots

**Table 2**

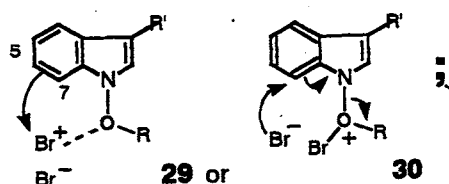
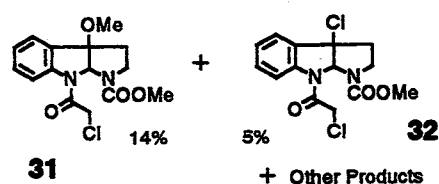
Entry	Bromine (mol eq)	Reaction Temp. (°C)	Conditions Time (min)	12	7	3	Yield (%) of 1	14	2	15	recovery
1	0.5	rt	20	22	10	7	7	1	7	7	6
2	0.7	4	60	11	3	3	3	2	0	0	0
3	0.7	rt	20	32	6	2	0	1	6	9	11

**Table 3**

Entry	Bromine (mol eq)	Reaction Time (h)	17	18	Yield (%) of 19	20	21	Recovery
1	0.95	5	8	28	0	15	0	34
2	1.9	2.5	10	0	34	49	0	0
3	3	1.5	0	0	0	0	83	0

**Table 4**

Entry	Bromine (mol eq)	23	24	25	26	Yield (%) of 27	20	21	28	Recovery	7-Br (total)	Total Yield
1	0.95	11	10	0	0	0	2	0	2	4	23	29
2	1.9	0	11	37	0	0	0	0	16	0	64	64
3	3.0	0	0	13	15	9	0	6	5	0	42	48

**Figure 1: Working Hypothesis****Scheme 2**

【文献】1) M. Somei, *J. Synth. Org. Chem.*, **49**, 205 (1991). M. Somei, *Heterocycles*, **50**, 1157 (1999). M. Somei, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 82, ed. by A. R. Katritzky, Elsevier Science (USA), 2002, pp. 101—155. 2) Presented orally at first; M. Somei, Y. Karasawa, S. Tokutake, T. Shoda, F. Yamada, and C. Kaneko, Abstracts of Papers, The 13th Congress of Heterocyclic Chemistry, Shizuoka, 1980, p. 33.

## 不安定な 1-ヒドロキシ-2,3-ジメチルインドールの合成と その空気中被酸化体の構造決定研究

(金沢大薬) ○山田文夫・川西敦子・富田明子・染井正徳

### Preparation of Unstable 1-Hydroxy-2,3-dimethylindole and Structural Determination of Its Oxidized Product under Atmospheric Oxygen

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University) ○Fumio Yamada・Atsuko Kawanishi・Akiko Tomita・Masanori Somei

1-Hydroxy-2,3-dimethylindole (1) has been prepared for the first time as a representative of 1-hydroxyindoles having an alkyl substituent at both 2- and 3-positions. Compound (1) was quite sensitive to air and converted into a novel 3-hydroxy-2,3-dimethyl-3*H*-indole *N*-oxide (2). Treatment of 2 with  $\text{Ac}_2\text{O}$  in pyridine afforded 5- and 7-acetoxy-2-acetoxymethyl-3-methylindoles (7, 8) together with 3-methylindole-2-carboxaldehyde (9). On the basis of these chemical results and X-ray analysis, the structure of 2 was determined unequivocally.

我々は、1989 年に indole 誘導体を出発原料とする 2 工程による 1-hydroxyindole 類の簡単かつ一般的合成法を創造し、この 1-hydroxyindole 合成法を用いることにより、1-hydroxytryptophan 誘導体および 1-hydroxytryptamine 誘導体等の新規な 3 位置換 1-hydroxyindole 類をこの世に誕生させることに成功してきた。<sup>1)</sup>

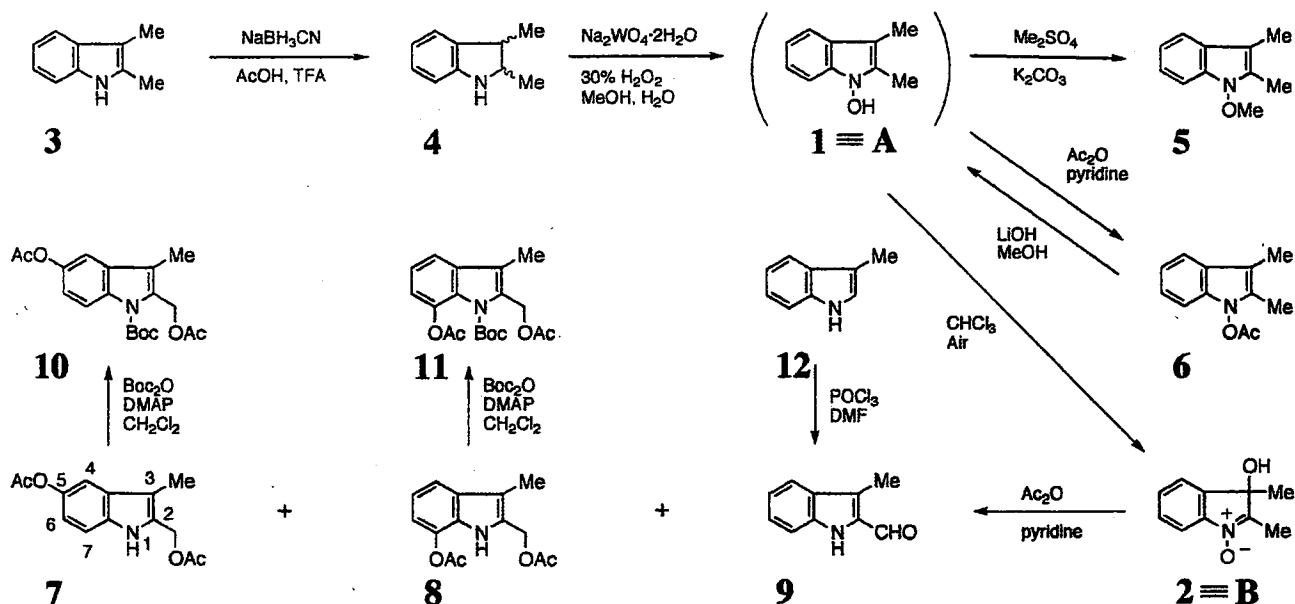
今回、我々は、indole の 2、3 位の両方の位置にアルキル基を有する 1-hydroxyindole 類の代表として、新規な 1-hydroxy-2,3-dimethylindole (1) の合成を行い、本化合物が、空気雰囲気下放置あるいは溶液中で 3-hydroxy-2,3-dimethyl-3*H*-indole *N*-oxide (2) に変化することを見出した。<sup>2)</sup> これらの化合物の構造決定および化学反応性について詳細に報告する。

我々の 1-hydroxyindole 合成法に従い、2,3-dimethylindole (3) を  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  で還元して、2,3-ジヒドロ体 (4) を 93% の収率で合成した (Scheme 1)。続いて、4 を触媒量の  $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  存在下 30%  $\text{H}_2\text{O}_2$  で酸化したところ、tlc 上において化合物 A の生成が認められた。さらに後処理をして得た残渣を、空気雰囲気下放置すると、A の大部分が安定な化合物 B に変化した。

化合物 A は、不安定で空気に対し酸化されやすい性質のために、カラムで精製している間に重合してしまいその単離には成功しなかった。そこで、A を安定な誘導体へ導いてその構造を決定することにした。即ち、4 を酸化後、反応液に  $\text{Me}_2\text{SO}_4$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  を加えメチル化すると、安定な 1-methoxy 体 (5) が 22% の収率で得られた。同様に、酸化後の残渣を pyridine、 $\text{Ac}_2\text{O}$  でアセチル化すると、63% の収率で 1-acetoxy 体 (6) を合成できた。この結果 A は、1-hydroxy-2,3-dimethylindole (1) であると証明できた。さらに、6 を MeOH 中 LiOH でアルカリ加水分解すれば、1 回のカラムで純粋な 1 を 67% の収率で単離できた。1 の半減期は、約 24 時間であり、 $\text{CHCl}_3$  溶液中では空気雰囲気下室温で約 4 時間であることが判明した。

これらの観察を基に、4 を酸化して得た残渣を、 $\text{CHCl}_3$  中空気雰囲気下室温で 22 時間攪拌したところ B を 64% の収率で得ることができた。B の構造を証明するために、先ずその化学反応性を検討した。

Scheme 1



**B** を pyridine 中  $\text{Ac}_2\text{O}$  と反応したところ、5-acetoxy 体(**7**)、7-acetoxy 体(**8**)および 2-formyl 体(**9**)が、それぞれ 2%, 3%, 56% の収率で得られた。 $\text{Ac}_2\text{O}$  の代わりに  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ ,  $(\text{PhCO})_2\text{O}$ ,  $\text{TiF}_2\text{O}$  と **B** との反応も検討したが、**9** が 8~24% の収率で得られるのみで、**7**, **8** に対応する化合物は全く得られなかった。

次に、**7**, **8** のベンゼン環上の acetoxy 基の位置を、1 位 acyl 基の anisotropy 効果を利用して決定するために **7**, **8** から対応する 1 位 Boc 体(**10**, **11**)を、それぞれ 96%, 82% の収率で合成した。**7** と **10** の  $^1\text{H-NMR}$  を比較すると、オルトカップリングしている 7 位プロトンが約 0.9 ppm 低磁場シフトしているのに対し、**8** と **11** の場合には、低磁場シフトしているプロトンは観測されなかった。この結果から、**7**, **10** が 5 位置置換体、**8**, **11** が 7 位置置換体であると決定できた。また、**9** の構造は、3-methylindole (**12**)から **9** を別途合成して決定した。

ところで、**7**, **8** は、**13a, b** の構造である可能性もある (Scheme 2)。そこでこれらの構造を否定するために **8** から **14a, b** を経由して **15a** を合成した。もし **8** が **13b** ならば、この一連の反応により 3-formyl 体 **15b** が得られる筈である。**14b** と **15a** の  $^1\text{H-NMR}$  の比較では、4 位プロトンに対する formyl 基の anisotropy 効果が見られなかったことから、formyl 基は 3 位ではなく 2 位に存在し、**15a** が 2-formyl 体であると決定できた。また、**7** の 2, 3 位の置換基が **8** と同じであることは、**10**, **11** との化学シフト値の差の比較から決定した。

Scheme 2

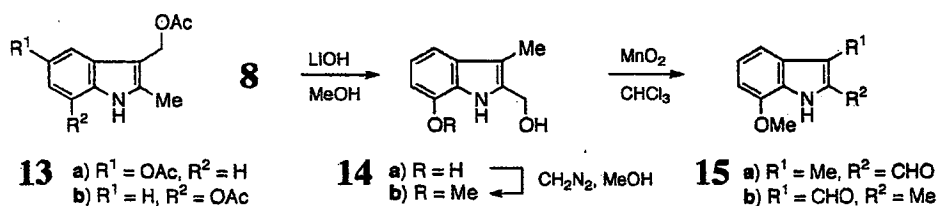
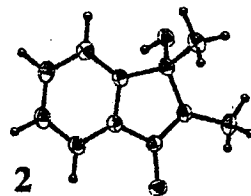


Figure 1. ORTEP Drawing



以上の反応性により **B** の構造は **2** であると推定できたが、確実な証拠を得るために **B** の再結晶を検討した。その結果 X 線構造解析に適した結晶を得ることに成功し、**B** の構造は **2** であると決定できた (Figure 1)。

【文献】1) Review: M. Somei, *Heterocycles*, **50**, 1157 (1999); M. Somei, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 82, ed. by A. R. Katritzky, Elsevier Science (USA), 2002, p.p. 101–155. 2) F. Yamada, A. Kawanishi, A. Tomita, M. Somei, *ARKIVOC*, **2003** (viii), 102 (2003).